

## FACHINFORMATION

(Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Acelisino comp. forte-Tabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält als Wirkstoffe 20 mg Lisinopril als Dihydrat und 25 mg Hydrochlorothiazid.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Pfirsichfarbene, runde, beidseits nach außen gewölbte Tabletten mit Bruchkerbe.  
Die Tabletten können in gleiche Hälften geteilt werden.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Hypertonie, wenn eine Monotherapie mit Lisinopril oder einem anderen ACE-Hemmer keinen ausreichenden Behandlungserfolg gezeigt hat.

Acelisino comp. forte-Tabletten werden angewendet bei Erwachsenen.

#### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

##### Dosierung:

Die Dosierung von Acelisino comp. forte-Tabletten sollte primär auf den mit Lisinopril oder anderen ACE-Hemmern gemachten Erfahrungen basieren.

##### *Hypertonie:*

Bei Hypertonie beträgt die übliche Dosierung einmal täglich 1 Tablette.

##### *Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion:*

Acelisino comp. forte-Tabletten sollten Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance von < 80 ml/Min. und > 30 ml/Min.) erst dann verabreicht werden, nachdem eine Dosistitration mit den Einzelkomponenten den Bedarf einer Dosis, wie sie in der Kombinationstablette vorliegt, gezeigt hat. In diesen Fällen beträgt die empfohlene Anfangsdosierung bei alleinigem Einsatz von Lisinopril 5 – 10 mg. Die Dosis von Acelisino comp. forte-Tabletten soll so niedrig wie möglich gehalten werden.

Die Kreatinin-Clearance kann aus dem Serumkreatinin mittels folgender Formel ermittelt werden:

Männer:

$$\text{Kreatinin-Clearance} = \frac{\text{Körpergewicht (kg)} \times (140 - \text{Alter})}{72 \times \text{Serumkreatinin (mg/dl)}}$$

Frauen:

Obiger Wert ist mit dem Faktor 0,85 zu multiplizieren.

##### *Kinder und Jugendliche:*

Da spezielle Daten zur Anwendung bei diesen Patientengruppen nicht vorliegen, wird empfohlen, Lisinopril/Hydrochlorothiazid bei Kindern und Jugendlichen nicht anzuwenden.

**Art der Anwendung:**

Die Tabletten können vor, während oder nach den Mahlzeiten mit Flüssigkeit eingenommen werden, da die Resorption unabhängig von der Nahrungsaufnahme erfolgt. Die Tabletten haben eine Bruchrille und können geteilt werden.

**Dauer der Anwendung:**

Die Dauer der Anwendung bestimmt der behandelnde Arzt.

**4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Lisinopril oder andere ACE-Hemmer (ACE = Angiotensin Converting Enzyme), Hydrochlorothiazid, andere Thiaziddiuretika, Sulfonamide (mögliche Kreuzreaktionen mit Thiaziden beachten!) oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Angioneurotisches Ödem in der Anamnese in Zusammenhang mit der Einnahme eines Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmers.
- Hereditäres oder idiopathisches angioneurotisches Ödem.
- Anurie bzw. schwere Nierenfunktionsstörung (Serum-Kreatinin > 1,8 mg/dl bzw. Kreatinin-Clearance < 30 ml/min).
- Beidseitige Nierenarterienstenose bzw. Nierenarterienstenose bei einer Einzelniere.
- Schwere Leberfunktionsstörung.
- Hämodynamisch relevante Aorten- oder Mitralklappenstenose bzw. hypertrophe Kardiomyopathie.
- Zweites und drittes Trimenon der Schwangerschaft (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Besondere Vorsicht ist geboten bei:

- Patienten mit ischämischen Herzerkrankungen oder zerebrovaskulären Erkrankungen,
- eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 80 ml/min),
- gleichzeitiger Einnahme kaliumsparender Diuretika bei Nierenfunktionseinschränkung,
- Patienten nach Nierentransplantation,
- Vorliegen einer Psoriasis oder einer gestörten Immunreaktion.

Der Arzt soll unbedingt über die vorangegangene Therapie informiert sein. Die Behandlung mit Acelisino comp. forte-Tabletten bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle.

Insbesondere bei einer vorangegangenen Monotherapie mit Diuretika bzw. bei Kochsalzreduktion darf nicht unmittelbar auf das Kombinationspräparat Acelisino comp. forte-Tabletten umgestellt werden (Gefahr verstärkter Blutdrucksenkung). In diesen Fällen sollte das Diuretikum 2 bis 3 Tage abgesetzt oder zumindest die Dosis reduziert werden, und es muss mit einer niedrigen Dosis von Lisinopril (2,5 – 5 mg) begonnen werden, um die Initialwirkung auf den Blutdruck festzustellen.

**Lisinopril****Hypotonie und unausgeglichener Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt**

Wie bei jeder blutdrucksenkenden Therapie kann bei einigen Patienten eine symptomatische Hypotonie auftreten. Das wurde im Allgemeinen selten beobachtet, ist jedoch wahrscheinlicher bei Patienten, die unter *schwerer Renin-abhängiger Hypertonie* leiden, oder wenn ein *unausgeglichener Flüssigkeits- oder Elektrolythaushalt* vorliegt, (z. B. durch diuretische Therapie, salzarme Ernährung, Dialyse, Diarrhoe oder Erbrechen) (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Bei diesen Patienten sollte eine regelmäßige Bestimmung der Serum-Elektrolyte erfolgen.

Auch bei Patienten mit *Herzinsuffizienz*, mit oder ohne begleitende Niereninsuffizienz, wurde eine symptomatische Hypotonie beobachtet. Diese tritt eher bei Personen mit höheren Schweregraden der Herzinsuffizienz auf, die hoch dosierte Schleifendiuretika einnehmen und eine Hyponatriämie oder Nierenfunktionseinschränkung aufweisen.

Bei Patienten, die für eine symptomatische Hypotonie empfänglich sind, sollten Therapiebeginn und Dosiserhöhung unter engmaschiger ärztlicher Kontrolle vorgenommen werden.

Besondere Vorsicht ist auch bei Verabreichung an Patienten mit *ischämischen Herzerkrankungen oder zerebrovaskulären Erkrankungen* geboten, da bei diesen Patienten ein exzessiver Blutdruckabfall einen Herzinfarkt oder zerebrovaskuläre Zwischenfälle auslösen könnte.

Sollte es zu einer Hypotonie kommen, sollte der Patient in Rückenlage gebracht werden, und, falls notwendig, eine intravenöse Infusion mit physiologischer Kochsalzlösung durchgeführt werden.

Ein vorübergehender Blutdruckabfall stellt keine Kontraindikation für eine Fortführung der Therapie dar.

Nach Wiederherstellung des effektiven Blutdrucks und Blutvolumens kann die Therapie in einer reduzierten Dosierung oder mit Verabreichung eines der Einzelwirkstoffe fortgeführt werden.

### **Aorten- und Mitralklappenstenose/Hypertrophe Kardiomyopathie**

Acelisino comp. sollte, ebenso wie andere Vasodilatoren, bei Patienten mit Mitralklappenstenose oder Obstruktion des linksventrikulären Ausflustrakts (z.B. Aortenstenose, hypertrophe Kardiomyopathie) nur mit Vorsicht angewendet werden. Falls die Obstruktion hämodynamisch relevant ist, ist Lisinopril kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

### **Nierenfunktionsstörungen**

Die Nierenfunktion sollte vor Anwendung von ACE-Hemmern generell überprüft werden, und während der Therapie mit Acelisino comp. sollten die Nierenfunktionsparameter, besonders während der ersten Wochen aber auch danach, überwacht werden.

Bei *schwerer Niereninsuffizienz* (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) ist Acelisino comp. kontraindiziert (siehe auch Abschnitt 4.3).

Bei *eingeschränkter Nierenfunktion* (Kreatinin-Clearance < 80 ml/min) sollte Acelisino comp. erst verschrieben werden, wenn in Folge einer Titration der Einzelwirkstoffe die Notwendigkeit der Dosis, wie sie im Kombinationsprodukt enthalten ist, nachgewiesen wurde.

Bei einigen Patienten mit *beidseitiger Nierenarterienstenose* oder mit einer *einseitigen Nierenarterienstenose bei Einzelniere*, die mit ACE-Hemmern behandelt worden sind, wurden Erhöhungen des Blutharnstoffs und des Serum-Kreatinins beobachtet, die normalerweise nach Beendigung der Therapie wieder reversibel sind. Dies ist besonders wahrscheinlich bei Patienten mit Niereninsuffizienz.

Bei gleichzeitigem Bestehen einer *renovaskulären Hypertonie* ist das Risiko für eine schwere Hypotonie und Niereninsuffizienz erhöht. Bei diesen Patienten sollte die Behandlung unter sorgfältiger ärztlicher Überwachung mit niedrigen Dosen und vorsichtiger, schrittweiser Dosiserhöhung begonnen werden.

Da eine *Behandlung mit Diuretika* zu den oben genannten Erscheinungsformen beitragen kann, sollte die Nierenfunktion während der ersten Wochen einer Therapie mit Acelisino comp. sorgfältig überwacht werden.

Bei einigen hypertensiven Patienten ohne bekannte renovaskuläre Vorerkrankungen kam es unter Therapie mit *Lisinopril/Hydrochlorothiazid* zu einem Anstieg von Harnstoff und Kreatinin im Serum. Dieser war in der Regel vorübergehend und nicht schwerwiegend, trat insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung von *Lisinopril/Hydrochlorothiazid* mit einem Diuretikum auf und betraf gehäuft Patienten mit vorbestehenden Nierenfunktionsstörungen.

Eine Dosisreduktion und/oder Beendigung der diuretischen und/oder Acelisino comp.-Therapie kann in diesem Fall erforderlich werden.

### **Proteinurie**

Insbesondere bei Patienten mit bestehender Nierenfunktionseinschränkung oder nach Gabe relativ hoher Dosen von Lisinopril kann es in seltenen Fällen zu einer Proteinurie kommen. Bei klinisch relevanter Proteinurie (> 1 g/Tag) darf Lisinopril nur nach sehr kritischer Nutzen-

Risiko-Abwägung unter regelmäßiger Kontrolle klinischer und laborchemischer Parameter angewendet werden.

### **Primärer Hyperaldosteronismus**

Die Verabreichung von Acelisino comp.-Tabletten wird nicht empfohlen, weil Patienten, die an primärem Hyperaldosteronismus leiden, nicht auf blutdrucksenkende Medikamente ansprechen, die mittels der Inhibierung des RAAS-Systems wirken.

### **Überempfindlichkeit/Angioödem**

Ein *Angioödem von Gesicht, Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder Larynx* wurde bei Patienten, die mit ACE-Hemmern, einschließlich Acelisino comp., behandelt wurden, in seltenen Fällen beobachtet. Dies kann jederzeit während der Behandlung auftreten.

In solchen Fällen sollte Acelisino comp. sofort abgesetzt und die Patienten ärztlich therapiert und überwacht werden, um sicherzustellen, dass alle Symptome vor der Entlassung der Patienten komplett beseitigt sind. Auch bei Patienten, bei denen ohne gleichzeitige Atemnot nur die Zunge angeschwollen ist, ist unter Umständen eine längere Beobachtung notwendig, da die Behandlung mit Antihistaminika und Kortikosteroiden möglicherweise nicht ausreichend wirksam ist.

Sehr selten wurde über Todesfälle durch ein angioneurotisches Ödem mit Ödembildung im Kehlkopf oder an der Zunge berichtet. Bei Patienten, bei denen die Zunge, die Glottis oder der Kehlkopf beteiligt sind, tritt wahrscheinlich eine Atemwegsobstruktion auf, insbesondere bei Patienten mit einer Operation im Bereich der Atemwege in der Vorgeschichte. In solchen Fällen ist sofort eine Notfalltherapie einzuleiten. Diese kann die Verabreichung von Adrenalin und/oder das Freihalten der Atemwege umfassen. Die Patienten sollten unter engmaschiger ärztlicher Überwachung bleiben, bis die Symptome komplett und anhaltend beseitigt sind.

Bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe ist die Inzidenz eines ACE-Hemmer induzierten Ödems höher als bei Patienten mit nicht-schwarzer Hautfarbe.

Patienten, die bereits einmal ein Angioödem entwickelt haben, unabhängig von einer ACE-Hemmer-Therapie, können ein erhöhtes Risiko haben, während einer ACE-Hemmer-Therapie ein Angioödem zu entwickeln (siehe Abschnitt 4.3).

### *Intestinale Angioödeme*

Intestinale Angioödeme wurden bei Patienten unter ACE-Hemmer-Therapie selten beobachtet. Die Symptome verschwanden nach Absetzen des ACE-Hemmers. Das intestinale Angioödem ist bei Patienten mit ACE-Hemmern und abdominalen Schmerzen (mit oder ohne Übelkeit/Erbrechen) bei der Differentialdiagnose in Betracht zu ziehen.

### **Hämodialyse**

Während der Behandlung mit Acelisino comp. sollte keine Dialyse oder Hämofiltration mit Poly(acrylonitril, natrium-2-methylallylsulfonat)-high-flux-Membranen (z. B. „AN 69“) erfolgen, da die Gefahr besteht, dass Überempfindlichkeitsreaktionen (anaphylaktoide Reaktionen) bis hin zum lebensbedrohlichen Schock auftreten können. Im Falle einer Dialyse oder Hämofiltration muss deshalb vorher auf ein Antihypertensivum einer anderen Klasse umgestellt werden, oder eine andere Dialysemembran verwendet werden.

### **Low-Density-Lipoprotein (LDL)-Apherese**

In seltenen Fällen traten bei mit ACE-Hemmern behandelten Patienten während einer LDL-Apherese mit Dextransulfat lebensbedrohliche anaphylaktoide Reaktionen auf. Diese Reaktionen ließen sich durch das zweimalige Aussetzen der ACE-Hemmer-Therapie vor jeder Apherese-Sitzung vermeiden.

### **Desensibilisierung**

Bei Patienten, die ACE-Hemmer während einer Desensibilisierungsbehandlung erhielten (z. B. mit Bienen- oder Wespengift), sind anaphylaktische Reaktionen aufgetreten. Bei den gleichen Patienten konnten diese Reaktionen vermieden werden, wenn die ACE-Hemmer

vorübergehend abgesetzt wurden. Allerdings traten sie nach versehentlicher Anwendung des Arzneimittels wieder auf.

### **Leberfunktionsstörungen**

In sehr seltenen Fällen entwickelte sich im Zusammenhang mit einer ACE-Hemmer-Therapie ein Syndrom, das mit einem cholestatischen Ikterus begann und sich zu einer fulminanten Nekrose mit (gelegentlich) tödlichem Verlauf entwickelte. Der zugrunde liegende Pathomechanismus ist nicht bekannt. Wenn sich bei Patienten unter Behandlung mit Acelisino comp. ein Ikterus oder eine starke Erhöhung der Leberenzyme entwickelt, sollte Acelisino comp. abgesetzt und bei den Patienten entsprechende Kontrolluntersuchungen veranlasst werden.

### **Neutropenie/Agranulozytose**

Neutropenie/Agranulozytose, Thrombozytopenie und Anämie bis hin zur Knochenmarksdepression wurden bei Patienten unter ACE-Hemmer-Therapie beobachtet. Neutropenie und Agranulozytose sind nach Absetzen des ACE-Hemmers reversibel. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion ohne sonstige Risikofaktoren tritt nur selten eine Neutropenie auf. Acelisino comp. sollte jedoch nur mit extremer Vorsicht bei Patienten mit Kollagenosen, Patienten unter Therapie mit Immunsuppressiva, Allopurinol oder Procainamid und bei Patienten mit einer Kombination dieser Risikofaktoren angewendet werden, insbesondere wenn bei diesen Patienten eine Nierenfunktionsstörung vorliegt. Einige dieser Patienten entwickelten schwere Infektionen, die manchmal nicht auf eine intensive antibiotische Therapie ansprachen. Wenn Acelisino comp. bei dieser Patientengruppe angewendet werden muss, sollte das weiße Blutbild regelmäßig kontrolliert und die Patienten angewiesen werden, auf Infektionszeichen zu achten.

### **Ethnische Zugehörigkeit**

Bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe ist die Inzidenz eines ACE-Hemmer induzierten angioneurotischen Ödems höher als bei Patienten mit nicht-schwarzer Hautfarbe.

Wie andere ACE-Hemmer senkt Lisinopril den Blutdruck bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe unter Umständen weniger wirksam als bei Patienten mit anderer Hautfarbe. Dies ist möglicherweise auf eine höhere Prävalenz von niedrigen Reninwerten bei Hypertonikern mit schwarzer Hautfarbe zurückzuführen.

### **Husten**

Das Auftreten von Husten wurde in Zusammenhang mit ACE-Hemmern beobachtet. Charakteristischerweise ist der Husten unproduktiv, persistierend und verschwindet nach Absetzen der Therapie. Bei der Differentialdiagnose von Husten sollte die Möglichkeit eines durch ACE-Hemmer induzierten Hustens in Betracht gezogen werden.

### **Chirurgie/Anästhesie**

Während größerer chirurgischer Eingriffe und bei der Anwendung von Anästhetika, die eine Blutdrucksenkung bewirken, kann Acelisino comp. die Bildung von Angiotensin II infolge kompensatorischer Reninfreisetzung blockieren. Ein Blutdruckabfall, der auf diesen Wirkmechanismus zurückzuführen ist, kann durch Gabe von Volumenexpandern behoben werden.

### **Hyperkaliämie**

Unter Behandlung mit ACE-Hemmern (einschließlich Acelisino comp.) wurden in einigen Fällen erhöhte Kalium-Serumspiegel beobachtet. Ein erhöhtes Hyperkaliämie-Risiko haben Patienten mit *Niereninsuffizienz* oder *Diabetes mellitus* und Patienten, die mit *kaliumparenden Diuretika*, *Kaliumsupplementen* oder *kaliumhaltigen Salzersatzstoffen* sowie mit anderen Arzneimitteln (z. B. *Heparin*) behandelt werden, die zu einem Anstieg des Kaliumspiegels führen können. Wenn die gleichzeitige Anwendung dieser Wirkstoffe als erforderlich erachtet wird, sollte der Kalium-Serumspiegel regelmäßig kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.5).

### **Diabetiker**

Bei Diabetikern, die mit oralen Antidiabetika oder Insulin behandelt werden, sollte die Blutzuckereinstellung während der ersten Monate einer Behandlung mit ACE-Hemmern engmaschig kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.5).

### **Schwangerschaft**

Die Behandlung mit einem ACE-Hemmer soll nicht während einer Schwangerschaft begonnen werden.

Sofern die Fortsetzung der Behandlung mit einem ACE-Hemmer nicht als unumgänglich angesehen wird, sollte vor einer geplanten Schwangerschaft auf eine alternative antihypertensive Behandlung umgestellt werden, die ein etabliertes Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft besitzt.

Sobald eine Schwangerschaft festgestellt wird, soll die Behandlung mit einem ACE-Hemmer sofort abgesetzt und, falls erforderlich, mit einer alternativen antihypertensiven Behandlung begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

### **Hydrochlorothiazid**

#### **Nierenfunktionsstörungen**

Thiazide sind keine geeigneten Diuretika bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, und sind bei Kreatinin-Clearance Werten von 30 ml/min oder darunter kontraindiziert.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion können kumulative Effekte des Arzneimittels entstehen, und es kann eine HCT-assoziierte Azotämie auftreten. Bei einem Fortschreiten der Niereninsuffizienz, charakterisiert durch ein Ansteigen des Gesamtstickstoffgehalts des Blutes ohne Eiweißstickstoff, muss kritisch über ein Weiterführen der Behandlung entschieden werden. Ein Absetzen der Diuretikatherapie sollte in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.3).

#### **Diuretikavorbehandlung**

Eine Diuretikatherapie sollte 2 bis 3 Tage vor Therapiebeginn mit Acelisino comp. abgesetzt werden. Ist dies nicht möglich, sollte die Behandlung mit Lisinopril als Monotherapie in einer Dosierung von 5 mg begonnen werden.

#### **Nierentransplantation**

Acelisino comp. wird, aufgrund ungenügender Daten, bei Patienten mit kürzlich erfolgter Nierentransplantation nicht empfohlen.

#### **Leberfunktionsstörungen**

Thiazide sollten bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder fortschreitender Lebererkrankung nur mit Vorsicht angewendet werden, da geringfügige Veränderungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt ein hepatisches Koma auslösen können (siehe Abschnitt 4.3).

#### **Metabolische und endokrine Wirkungen**

Eine Thiazidbehandlung kann die Glukosetoleranz beeinträchtigen. Dosisanpassungen der Antidiabetika, einschließlich Insulin, können erforderlich sein. Ein latenter *Diabetes mellitus* kann während der Thiazidtherapie manifest werden.

Ein Anstieg der *Cholesterin-* und *Triglyceridspiegel* wurde mit der Thiaziddiuretika-Therapie in Zusammenhang gebracht.

Bei bestimmten Patienten kann unter Thiazidtherapie eine *Hyperurikämie* auftreten oder ein Gichtanfall ausgelöst werden.

#### **Störungen im Elektrolythaushalt**

Wie bei jedem Patienten unter Diuretikatherapie sollte regelmäßig in angemessenen Abständen eine Bestimmung der Serum-Elektrolyte durchgeführt werden.

Thiazide können Störungen des Flüssigkeits- und Elektrolytgleichgewichts verursachen. (*Hypokaliämie*, *Hyponatriämie* oder *hypochlorämische Alkalose*). Warnzeichen für derartige Störungen sind Mundtrockenheit, Durst, Schwäche, Lethargie, Benommenheit, Unruhe, Muskelschmerzen oder -krämpfe, muskuläre Ermüdbarkeit, Hypotonie, Oligurie, Tachykardie und gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit und Erbrechen.

Die durch Thiaziddiuretika verursachte Hypokaliämie kann durch die gleichzeitige Therapie mit Lisinopril abgeschwächt werden. Das *Hypokaliämie-Risiko* ist besonders hoch bei Leberzirrhose, forciierter Diurese, unzureichender oraler Elektrolytzufuhr und gleichzeitiger Therapie mit Kortikosteroiden oder ACTH (siehe Abschnitt 4.5).

Bei heißem Wetter kann es bei Patienten mit Ödemen zu einer *Verdünnungs-Hyponatriämie* kommen. Der *Chloridmangel* ist dabei in der Regel wenig ausgeprägt und erfordert keine Therapie.

Thiazide können die renale Kalzium-Ausscheidung vermindern und so, bei Fehlen sonstiger bekannter Erkrankungen mit beeinträchtigtem Kalzium-Metabolismus, zu einer intermittierenden leichten Erhöhung des Kalzium-Serumspiegels führen. Eine ausgeprägte *Hyperkalzämie* kann von einem maskierten *Hyperparathyreoidismus* zeugen. Thiazide sollten im Falle einer parathyroidalen Funktionsprüfung abgesetzt werden.

Es wurde gezeigt, dass Thiazide die renale Ausscheidung von Magnesium steigern und so eine *Hypomagnesiämie* hervorrufen können.

### **Doping-Test**

Das in diesem Arzneimittel enthaltene Hydrochlorothiazid könnte ein positives Analyseergebnis in einem Doping-Test hervorrufen.

### **Photosensibilität**

Unter Thiaziddiuretika wurde über Fälle von Lichtempfindlichkeit berichtet. Wenn während der Behandlung eine Lichtempfindlichkeit auftritt, wird empfohlen, die Behandlung abzubrechen. Wenn dann die erneute Gabe eines Diuretikums für notwendig erachtet wird, wird empfohlen, die dem Licht ausgesetzten Hautareale vor der Sonne oder vor künstlichen UVA-Strahlen zu schützen.

### **Sonstiges**

Überempfindlichkeitsreaktionen können auftreten bei Patienten mit oder ohne anamnestisch bekannten Allergien oder Bronchialasthma.

Es liegen Berichte über eine mögliche Exazerbation oder Aktivierung eines Systemischen Lupus Erythematodes (SLE) vor.

## **Lisinopril/Hydrochlorothiazid-Kombination**

### **Hypokaliämie-Risiko**

Auch bei Kombination eines ACE-Hemmers mit einem Thiaziddiuretikum ist die Entwicklung einer Hypokaliämie nicht ausgeschlossen. Daher sollten regelmäßige Kontrollen des Kaliumspiegels erfolgen.

### **Hyperurikämie-Risiko**

Eine Thiazidtherapie kann bei gewissen Patienten die Entwicklung einer Hyperurikämie und/oder Gicht auslösen. Lisinopril kann jedoch die Harnsäureausscheidung im Urin erhöhen und dadurch den hyperurikämischen Effekt von Hydrochlorothiazid abschwächen.

#### *Anwendung bei älteren Patienten:*

In klinischen Studien war die Wirksamkeit und Verträglichkeit bei gleichzeitiger Verabreichung von Lisinopril und Hydrochlorothiazid bei älteren Hypertonikern ähnlich jener bei Jüngeren.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

## **Lisinopril**

### **Diuretika**

Wenn die Therapie eines Patienten, der Acelisino comp. erhält, um ein Diuretikum erweitert wird, ist die antihypertensive Wirkung in der Regel additiv.

Bei Patienten, die bereits mit Diuretika behandelt werden, kann es gelegentlich, insbesondere wenn die diuretische Therapie erst kurz zuvor eingeleitet wurde, zu einer überschießenden Senkung des Blutdrucks kommen, wenn die Therapie um Acelisino comp. erweitert wird. Das Risiko einer solchen symptomatischen Therapie durch Acelisino comp. kann dadurch begrenzt werden, dass das Diuretikum 2-3 Tage vor Beginn der Therapie mit Acelisino comp. abgesetzt wird (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

### **Kaliumzusatzstoffe, kaliumsparende Diuretika, kaliumhaltige Salze oder sonstige Arzneimittel, die den Kaliumspiegel im Serum anheben (z. B. Heparin)**

Der durch Thiaziddiuretika hervorgerufene Kaliumverlust wird gewöhnlich durch die Wirkung von Lisinopril abgeschwächt.

Die Serum-Kalium-Werte bleiben im Allgemeinen innerhalb der Normwerte, in einigen Fällen traten jedoch auch Hyperkaliämien auf. Risikofaktoren dafür sind unter anderem Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus und der Einsatz von Kaliumsupplementen, kaliumsparenden Diuretika (z. B. Spironolacton, Triamteren oder Amilorid), oder kaliumhaltigen Salzen. Insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion können dadurch die Serum-Kalium-Werte signifikant erhöht werden. Sollte die gleichzeitige Anwendung von Acelisino comp. mit einer dieser Agenzien angezeigt sein, soll die Anwendung mit Vorsicht durchgeführt werden, und die Serum-Kalium-Werte sollen regelmäßig kontrolliert werden.

### **Andere Antihypertensiva**

Durch gleichzeitige Anwendung anderer Antihypertensiva wie Betablockern, Methyldopa, Kalziumantagonisten oder Diuretika wird die hypotensive Wirkung von Acelisino comp. verstärkt.

Die gleichzeitige Anwendung von Glyceroltrinitrat und anderen Nitraten oder Vasodilatoren kann den Blutdruck weiter absenken.

### **Trizyklische Antidepressiva/Antipsychotika/Anästhetika**

Die gleichzeitige Anwendung von trizyklischen Antidepressiva, Antipsychotika oder bestimmten Anästhetika mit ACE-Hemmern kann zu einem weiteren Abfall des Blutdrucks führen (siehe Abschnitt 4.4)

### **Antidiabetika**

Aus epidemiologischen Studien haben sich Hinweise ergeben, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Antidiabetika (Insuline, orale Antidiabetika) zu einer erhöhten blutzuckersenkenden Wirkung mit dem Risiko einer Hypoglykämie führen kann. Dieses Phänomen trat gehäuft in den ersten Wochen der Kombinationstherapie und bei Patienten mit Niereninsuffizienz auf.

### **Allopurinol**

Bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern und Allopurinol ist das Risiko für eine Nierenschädigung und eine Leukopenie erhöht.

### **Cyclosporin**

Bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern und Cyclosporin besteht ein erhöhtes Risiko für Nierenversagen und Hyperkaliämie.

### **Lovastatin**

Bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern und Lovastatin besteht ein erhöhtes Risiko für eine Hyperkaliämie.

**Zytostatika, Immunsuppressiva, Procainamid**

Die gleichzeitige Anwendung mit ACE-Hemmern kann zu einem verstärkten Leukopenie-Risiko führen.

**Gold**

Auftreten von nitritoiden Reaktionen (Symptome einer Vasodilatation wie Hautrötung, Übelkeit, Schwindel und Hypotonie, die sehr schwer sein können). Nitritoide Reaktionen nach einer Injektion von Gold (z. B. Natriumaurothiomalat) wurden häufiger bei Patienten unter ACE-Hemmer-Therapie beobachtet.

**Hydrochlorothiazid****Arzneimittel, die mit Kaliumverlust und Hypokaliämie in Zusammenhang stehen (z. B. kaliuretische Diuretika, Corticosteroide, stimulierende Laxanzien, Corticotropin (ACTH), Amphotericin B (parenteral), Carbenoxolon, Penicillin G, Salicylsäure und Salicylate)**

Diese Arzneimittel können die Wirkung des Hydrochlorothiazids auf das Serum-Kalium verstärken. Eine sorgfältige Kontrolle der Serumkalium-Spiegel wird empfohlen.

**Arzneimittel, die Torsade-de-pointes-Tachykardien auslösen können**

- Klasse I a-Antiarrhythmika (z. B. Chinidin, Hydrochinidin, Disopyramid),
- Klasse III-Antiarrhythmika (z. B. Amiodaron, Dofetilid, Ibutilid, Sotalol),
- Einige Antipsychotika (z. B. Chlorpromazin, Cyamemazin, Levomepromazin, Thioridazin, Trifluoperazin, Pimozid, Amisulprid, Sulpirid, Sultoprid, Tiaprid, Droperidol, Haloperidol)
- Andere (z. B. Bepriidil, Cisaprid, Diphemanil, Erythromycin - i.v., Halofantrin, Ketanserin, Mizolastin, Mixofloxacin, Pentamidin, Sparfloxacin, Terfenadin, Vincamin - i.v.)

Wegen des Risikos einer Hypokaliämie ist Vorsicht geboten, wenn Acelisino comp. mit Substanzen angewendet wird, die Torsade-de-pointes auslösen können.

**Digitalis-Glykoside**

Eine durch Thiazide verursachte Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie kann als unerwünschtes Ereignis auftreten und digitalisbedingte Arrhythmien begünstigen.

**Kalziumsalze und Vitamin D**

Bei gleichzeitiger Anwendung von Thiaziddiuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, mit Vitamin D oder Kalziumsalzen kann es zu einem verstärkten Anstieg des Serum-Kalzium-Spiegels kommen.

**Antidiabetika (orale Arzneimittel und Insulin)**

Die Behandlung mit Thiaziden kann die Glukosetoleranz beeinflussen. Eine Dosisanpassung des Antidiabetikums kann erforderlich sein.

**Beta-Blocker und Diazoxid**

Es besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Hyperglykämien bei gleichzeitiger Gabe von Thiaziddiuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, und Beta-Blockern. Thiaziddiuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, können den hyperglykämischen Effekt von Diazoxid verstärken.

**Arzneimittel, die zur Gichtbehandlung eingesetzt werden (Probenecid, Sulfipyrazon, Allopurinol)**

Eine Dosisanpassung der Urikosurika kann erforderlich sein, da Hydrochlorothiazid den Serum-Harnsäure-Spiegel erhöhen kann. Eine Erhöhung der Probenecid- oder Sulfipyrazon-Dosis kann sich als notwendig erweisen. Die gleichzeitige Gabe von Thiaziddiuretika, einschließlich

Hydrochlorothiazid, kann die Häufigkeit des Auftretens von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Allopurinol erhöhen.

#### **Anticholinergika (z. B. Atropin, Biperiden)**

Anticholinergika können die Bioverfügbarkeit von thiazidartigen Diuretika durch eine Verringerung der Magen-Darm-Motilität und eine Verlangsamung der Magenentleerung erhöhen.

#### **Amantadin**

Thiazide, einschließlich Hydrochlorothiazid, können das Risiko von Nebenwirkungen durch Amantadin erhöhen.

#### **Colestyramin und Colestipolharze**

Die Resorption von Thiaziddiuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, ist in Gegenwart von Anionenaustauscherharzen gestört.

#### **Zytotoxische Substanzen (z. B. Cyclophosphamid, Methotrexat)**

Thiazide, einschließlich Hydrochlorothiazid, können die renale Ausscheidung zytotoxischer Substanzen verringern und deren myelosuppressiven Effekt verstärken.

#### **Nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien (z. B. Tubocurarin)**

Thiaziddiuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, verstärken die Wirkung von Muskelrelaxanzien vom Curare-Typ.

#### **Cyclosporin**

Durch die gleichzeitige Anwendung von Cyclosporin kann das Risiko einer Hyperurikämie erhöht sein, und es können Symptome einer Gicht auftreten.

#### **Alkohol, Anästhetika und Sedativa**

Es kann eine Verstärkung einer orthostatischen Hypotonie auftreten.

#### **Methyldopa**

Bei gleichzeitiger Gabe von Methyldopa und Hydrochlorothiazid wurden Einzelfälle von hämolytischer Anämie beschrieben.

#### **Carbamazepin**

Patienten, die Hydrochlorothiazid gleichzeitig mit Carbamazepin erhalten, können eine Hyponatriämie entwickeln. Diese Patienten sind auf die Möglichkeit einer Hyponatriämie hinzuweisen und sollten entsprechend überwacht werden.

#### **Jodhaltige Kontrastmittel**

Im Falle eines durch Diuretika, einschließlich Hydrochlorothiazid, ausgelösten Volumenmangels besteht ein erhöhtes Risiko für ein akutes Nierenversagen, vor allem bei hohen Dosen jodierter Präparate. Ein Volumenmangel ist vor der Gabe auszugleichen.

#### **Lisinopril/Hydrochlorothiazid-Kombination**

##### **Lithium**

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Lithium und ACE-Hemmern wurde über einen reversiblen Anstieg der Serum-Lithium-Konzentration und der Lithium-Toxizität berichtet. Beides kann durch Thiazide noch verstärkt werden. Die gleichzeitige Anwendung von Acelisino comp. und Lithium wird demnach nicht empfohlen. Sollte eine derartige Kombination dennoch erforderlich sein, ist der Lithium-Serumspiegel genauestens zu überwachen!

#### **Andere Antihypertensiva**

Acelisino comp. kann die Wirkung anderer Substanzen mit einer blutdrucksenkenden Eigenschaft verstärken (z. B. Beta-Blocker, Calcium-Antagonisten).

### **Sympathomimetika (z. B. Noradrenalin, Adrenalin)**

Mögliche Abschwächung der Wirkung von Sympathomimetika, die jedoch nicht so ausgeprägt ist, um deren Anwendung auszuschließen.

### **Nichtsteroidale entzündungshemmende Wirkstoffe (NSAIDs), einschließlich selektiver COX-2-Hemmer, Acetylsalicylsäure (> 3 g/d) und nicht selektiver NSAIDs**

Bei gleichzeitiger Anwendung können NSAIDs die antihypertensive Wirkung von ACE-Hemmern und Hydrochlorothiazid verringern. Darüber hinaus kann die gleichzeitige Anwendung von Acelisino comp. und NSAIDs zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion und zu einem Anstieg des Serum-Kalium-Spiegels führen. Daher wird zu Beginn der Begleittherapie eine Überwachung der Nierenfunktion und des Kaliumspiegels empfohlen. Die Patienten sollten ausreichend Flüssigkeit zu sich nehmen.

### **Trimethoprim**

Bei gleichzeitiger Anwendung von Trimethoprim mit ACE-Hemmern und Thiaziden ist das Hyperkaliämie-Risiko erhöht.

### **Alkohol**

Eine Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung von Acelisino comp. durch Alkohol sowie eine Wirkungssteigerung von Alkohol im Zusammenhang mit der Einnahme von ACE-Hemmern wurde beobachtet.

### **Interaktion mit Labortests**

Da Thiazide den Kalzium-Metabolismus beeinträchtigen können, sollte die Behandlung mit Acelisino comp. einige Tage vor Durchführung eines Nebenschilddrüsentests unterbrochen werden.

Die Thiazide können den Serumspiegel von PBI (proteingebundenem Jod) ohne Zeichen einer Schilddrüsenstörung senken.

#### *Hinweis:*

ACE-Hemmer nicht zusammen mit High-flux-Membranen in der Hämodialyse und LDL-Apherese anwenden (siehe auch Abschnitt 4.4).

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### **Fertilität**

Zur Fertilität liegen keine Daten vor.

### **Schwangerschaft**

#### *ACE-Hemmer*

Die Anwendung von ACE-Hemmern wird während des ersten Trimenons nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von ACE-Hemmern ist während des zweiten und dritten Trimenons kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Die epidemiologische Evidenz bezüglich des Teratogenitätsrisikos nach einer Behandlung mit einem ACE-Hemmer im ersten Schwangerschaftstrimenon ist nicht schlüssig, jedoch kann ein leicht erhöhtes Risiko nicht ausgeschlossen werden. Sofern die Fortsetzung der Behandlung mit einem ACE-Hemmer nicht als unumgänglich angesehen wird, sollte vor einer geplanten Schwangerschaft auf eine alternative antihypertensive Behandlung umgestellt werden, die ein etabliertes Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft besitzt. Sobald eine Schwangerschaft festgestellt wird, soll die Behandlung mit einem ACE-Hemmer sofort abgesetzt und, falls erforderlich, mit einer alternativen antihypertensiven Behandlung begonnen werden.

Es ist bekannt, dass die Therapie mit einem ACE-Hemmer während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenons beim Menschen fetotoxisch wirkt (Nierenfunktionsstörung, Oligohydramnion, Verlangsamung der Schädel-Ossifikation) und beim Neugeborenen toxische Wirkungen (Nierenversagen, Hypotension, Hyperkaliämie) auslösen kann (siehe Abschnitt 5.3).

Sollte es ab dem zweiten Schwangerschaftstrimenon zu einer Exposition mit einem ACE-Hemmer gekommen sein, werden Ultraschallkontrollen des Schädels und der Nierenfunktion empfohlen.

Neugeborene, deren Mütter ACE-Hemmer eingenommen haben, müssen engmaschig im Hinblick auf eine Hypotonie überwacht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

#### *Hydrochlorothiazid*

Es gibt begrenzte Erfahrungen über die Anwendung von Hydrochlorothiazid während der Schwangerschaft, vor allem während des ersten Trimenons. Die Aussagekraft von Tierstudien ist nicht ausreichend. Hydrochlorothiazid ist plazentagängig. Ausgehend vom pharmakologischen Wirkmechanismus von Hydrochlorothiazid kann dessen Anwendung während des zweiten und dritten Trimenons den Blutfluss zwischen Fetus und Plazenta beeinträchtigen und am Fetus oder Neugeborenen Auswirkungen wie Ikterus, Störungen des Elektrolythaushalts und Thrombozytopenie verursachen. Hydrochlorothiazid soll nicht bei Schwangerschaftsödemen, Schwangerschaftshypertonie oder Präeklampsie angewendet werden, da ein Risiko für verringertes Plasmavolumen und plazentare Minderperfusion ohne einen Nutzen für den Verlauf der Erkrankung besteht. Hydrochlorothiazid soll bei schwangeren Frauen mit essentieller Hypertonie nicht angewendet werden, außer in den seltenen Situationen, in denen keine andere Behandlung in Frage kommt.

#### **Stillzeit**

##### *ACE-Hemmer*

Da es keine Informationen bezüglich der Verwendung von Acelisino comp. während der Stillzeit gibt, wird die Anwendung von Acelisino comp. nicht empfohlen und alternative Behandlungen mit etabliertem Sicherheitsprofil während der Stillzeit sind vorzuziehen, vor allem wenn Neugeborene oder Frühgeborene gestillt werden.

#### *Hydrochlorothiazid*

Hydrochlorothiazid tritt in kleinen Mengen in die Muttermilch über. Hochdosierte Thiazide, die eine starke Diurese verursachen, können die Milchproduktion hemmen. Die Anwendung von Acelisino comp. während der Stillzeit wird nicht empfohlen. Wenn Acelisino comp. während der Stillzeit angewendet wird, ist die Dosis so gering wie möglich zu halten.

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Wie bei anderen Antihypertensiva kann durch Hypotonie, Schwindel, Benommenheit und Ohnmachtsanfälle die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Änderung der Dosis sowie im Zusammenwirken mit Alkohol und hängt von der Empfindlichkeit des einzelnen Patienten ab.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

*Lisinopril/Hydrochlorothiazid* wird im Allgemeinen gut vertragen. In klinischen Studien waren die Nebenwirkungen meist mild ausgeprägt und vorübergehend, und erforderten in den meisten Fällen keine Unterbrechung der Therapie.

Relativ häufig (1% bis 10% der Patienten) wurde über Husten, Schwindel, Hypotonie und Kopfschmerzen berichtet.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥1/10)

Häufig	( $\geq 1/100, < 1/10$ )
Gelegentlich	( $\geq 1/1.000, < 1/100$ )
Selten	( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ )
Sehr selten	( $< 1/10.000$ )
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

## **Lisinopril**

### *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*

Selten:	Abfall von Hämoglobin und Hämatokrit
Sehr selten:	Knochenmarkdepression, Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Neutropenie, Agranulozytose (siehe Abschnitt 4.4), hämolytische Anämie, Lymphadenopathie, Autoimmunerkrankungen

### *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*

Gelegentlich:	Hyperkaliämie
Selten:	Hyponatriämie
Sehr selten:	Hypoglykämie

### *Erkrankungen des Nervensystems und psychiatrische Erkrankungen*

Häufig:	Benommenheit, Kopfschmerzen
Gelegentlich:	Stimmungsschwankungen, Depressionen, Parästhesien, Schwindel, Störungen des Geschmacksempfindens, Schlafstörungen
Selten:	Geistige Verwirrtheit

### *Herz- und Gefäßerkrankungen*

Häufig:	orthostatische Störungen (einschl. Hypotonie), Synkope
Gelegentlich:	Myokardinfarkt oder zerebrovaskuläre Ereignisse, möglicherweise durch übermäßige Blutdrucksenkung bei Hochrisikopatienten bedingt (siehe Abschnitt 4.4), Palpitationen, Tachykardie, Raynaud-Phänomen, Brustschmerzen

### *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*

Häufig:	Husten (trocken, anhaltend)
Gelegentlich:	Rhinitis
Sehr selten:	Bronchospasmus, Sinusitis, allergische Alveolitis/eosinophile Pneumonie

### *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*

Häufig:	Durchfall, Erbrechen
Gelegentlich:	Übelkeit, Bauchschmerzen, Verdauungsstörungen
Selten:	Mundtrockenheit
Sehr selten:	Pankreatitis, intestinales Angioödem

### *Leber und Gallenerkrankungen*

Gelegentlich:	Anstieg der Transaminasen
Selten:	Bilirubinanstieg im Serum
Sehr selten:	Hepatitis (hepatozellulär oder cholestatisch), Ikterus und Leberversagen (siehe Abschnitt 4.4)

### *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*

Gelegentlich:	Hautausschlag, Pruritus
Selten:	Überempfindlichkeitsreaktionen/Angioödem (plötzliche Schwellungen von Gesicht, Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder Larynx gemeinsam)

mit schwerer Dyspnoe; siehe Abschnitt 4.4), Urtikaria, Alopezie, Psoriasis, Flush

Sehr selten: verstärktes Schwitzen, Pemphigus, toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, kutane Pseudolymphome

#### *Erkrankungen der Nieren und Harnwege*

Häufig: Nierenfunktionsstörungen  
Gelegentlich: Anstieg von Harnstoff und Kreatinin  
Selten: Urämie, akutes Nierenversagen  
Sehr selten: Oligurie/Anurie

#### *Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse*

Gelegentlich: Impotenz  
Selten: Gynäkomastie

#### *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*

Gelegentlich: Müdigkeit, Asthenie

Daneben wurde ein Symptomenkomplex beobachtet, der eines oder mehrere der folgenden Symptome umfasste: Fieber, Vaskulitis, Myalgien, Arthralgien/Arthritis, Nachweis antinukleärer Antikörper (ANA), beschleunigte Blutsenkung (BSG), Eosinophilie und Leukozytose, Hautausschlag, Photosensibilität oder andere dermatologische Manifestationen.

Sicherheitsdaten aus klinischen Studien deuten darauf hin, dass Lisinopril von hypertensiven Kindern und Jugendlichen im Allgemeinen gut vertragen wird und dass das Sicherheitsprofil in dieser Altersgruppe mit dem bei Erwachsenen beobachteten vergleichbar ist.

### **Hydrochlorothiazid**

#### *Infektionen und parasitäre Erkrankungen*

Gelegentlich: Sialadenitis

#### *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*

Gelegentlich: Thrombozytopenie  
Selten: Leukopenie, Knochenmarkdepression  
Sehr selten: Neutropenie/Agranulozytose, aplastische Anämie, hämolytische Anämie, Purpura

#### *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*

Häufig: unzureichend eingestellter Diabetes mellitus, verminderte Glucosetoleranz, erhöhter Blutzuckerspiegel, erhöhter Harnsäurespiegel, Verschlimmerung von Gicht, erhöhte Blutcholesterin- und/oder Triglyceridspiegel  
Gelegentlich: Anorexie, vermindertes Serum-Kalium, Durst  
Nicht bekannt: Hyponatriämie, Glucosurie, metabolische Alkalose, Hypochlorämie, Hypomagnesiämie, Hyperkalzämie, Dehydratation

#### *Psychiatrische Erkrankungen*

Selten: Ruhelosigkeit, Depression, Schlafstörungen.

#### *Erkrankungen des Nervensystems*

Gelegentlich: Parästhesien, Appetitlosigkeit  
Selten: Benommenheit

#### *Herz- und Gefäßerkrankungen*

Häufig: Synkope

Gelegentlich: orthostatische Hypotonie, kardiale Arrhythmien  
Selten: nekrotisierende Angiitis (Vaskulitis, kutane Vaskulitiden)

#### *Augenerkrankungen*

Selten: Xanthopsie, zeitweiliges Verschwommensehen

#### *Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths*

Gelegentlich: Schwindel

#### *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*

Selten: Atemnot (z. B. durch Pneumonitis oder Lungenödem)

#### *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*

Gelegentlich: Reizmagen, Diarrhoe, Obstipation

Selten: Pankreatitis

#### *Leber- und Gallenerkrankungen*

Selten: Ikterus (intrahepatischer cholestatischer Ikterus)

#### *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*

Selten: Photosensibilität, Hautausschlag, Urtikaria, anaphylaktische Reaktionen, toxische epidermale Nekrolyse

Sehr selten: Lupus erythematodes-ähnliche Hautreaktionen, Reaktivierung eines kutanen Lupus erythematodes

#### *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen*

Gelegentlich: Muskelkrämpfe

#### *Erkrankungen der Nieren und Harnwege*

Selten: interstitielle Nephritis, Nierenfunktionsstörungen

#### *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*

Gelegentlich: Muskelschwäche

Selten: Fieber

#### *Untersuchungen*

Nebenschilddrüsentest: Die Behandlung mit Acelisino comp. sollte einige Tage vor der Überprüfung der Nebenschilddrüsen unterbrochen werden.

PBI (proteingebundenes Jod) Bestimmung: Der Serumspiegel von PBI wird fälschlich gesenkt.

## **4.9 Überdosierung**

### **Symptome einer Überdosierung**

Dehydratation aufgrund gesteigerter Diurese, Elektrolytstörungen, schwere Hypotonie, Bewusstseinsstörungen (bis zum Koma), Konvulsionen, Paresen, Herzrhythmusstörungen, Bradykardie, Kreislaufschock, Nierenversagen, paralytischer Ileus, Hyperventilation, Tachykardie, Angstzustände, Husten.

### **Therapie einer Überdosierung**

Neben allgemeinen Maßnahmen, die der Elimination von Acelisino comp. dienen (z. B. Magenspülung, Verabreichung von Adsorbentien und Natriumsulfat innerhalb von 30 Minuten nach der Einnahme von Acelisino comp.) müssen unter intensivmedizinischen Bedingungen die Vitalparameter überwacht bzw. korrigiert werden.

Lisinopril kann mittels Hämodialyse entfernt werden. Die Verwendung von High-flux-Polyacrylonitrilmembranen muss jedoch vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Auftreten einer Hypotonie soll der Patient flach gelagert und, falls erforderlich, eine intravenöse Infusion mit physiologischer Kochsalzlösung durchgeführt werden. Bei Nichtansprechen sollen zusätzlich Katecholamine intravenös verabreicht werden. Eine Therapie mit Angiotensin II kann erwogen werden. Bei therapierefraktärer Bradykardie sollte eine Schrittmachertherapie durchgeführt werden.

Kontrollen des Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushaltes sowie des Blutzuckers und der harnpflichtigen Substanzen müssen ständig durchgeführt werden.

Eine vorübergehend auftretende Hypotonie stellt für weitere Dosisgaben keine Kontraindikation dar. Nach Wiederherstellung des effektiven Blutvolumens und Blutdrucks kann die Therapie unter Dosisreduzierung fortgesetzt oder eine der Einzelkomponenten entsprechend weiterverwendet werden. Gegebenenfalls kann eine Korrektur der Elektrolyte notwendig sein.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: ACE-Hemmer + Diuretikum

ATC-Code: C09BA03

Acelisino comp. forte-Tabletten sind die Kombination eines ACE-Hemmers (Lisinopril) mit einem Diuretikum (Hydrochlorothiazid). Lisinopril und Hydrochlorothiazid wirken durch verschiedene komplementäre Mechanismen blutdrucksenkend.

Lisinopril ist ein Hemmstoff des Angiotensin-Konversionsenzyms (Angiotensin Converting Enzyme = ACE). Das ACE ist eine Peptidyl-dipeptidase, welche die Umwandlung von Angiotensin I zu der vasokonstriktorisch wirksamen Substanz Angiotensin II bewirkt. Eine Hemmung von ACE führt zu einer verminderten Bildung des vasokonstriktorisch wirksamen Angiotensin II in Gewebe und Plasma, wodurch es zu Vasodilatation kommt. Gleichzeitig kann es zur Abnahme der Aldosteron-Sekretion und somit zu einem Anstieg der Serum-Kalium-Konzentration kommen. Aus dem Wegfall der negativen Rückkopplung von Angiotensin II auf die Reninsekretion resultiert eine Erhöhung der Plasma-Reninaktivität.

Da ACE auch Bradykinin, ein vasodepressorisches Peptid, abbaut, resultiert aus der Hemmung von ACE eine erhöhte Aktivität zirkulierender und lokaler Kallikrein-Kinin-Systeme (und somit eine Aktivierung des Systems). Es ist möglich, dass dieser Mechanismus an der blutdrucksenkenden Wirkung der ACE-Hemmer beteiligt und für bestimmte Nebenwirkungen mitverantwortlich ist.

Lisinopril kann den mit Hydrochlorothiazid einhergehenden Kaliumverlust abschwächen.

Hydrochlorothiazid ist ein Benzothiadiazid. Thiazide wirken direkt an den Nieren, indem sie die Natriumchlorid- und die damit verbundene Wasserausscheidung vermehren. Ihr klinisch relevanter Hauptangriffsort ist der frühdistale Tubulus.

Dort hemmen sie den elektroneutralen Na-Cl-Cotransport in der luminalen Zellmembran. Kalium und Magnesium werden vermehrt, Kalzium hingegen vermindert ausgeschieden. Hydrochlorothiazid bewirkt eine geringe Bicarbonatausscheidung, es wird mehr Chlorid als Natrium ausgeschieden. Unter Hydrochlorothiazid kann sich eine metabolische Azidose entwickeln. Hydrochlorothiazid wird wie andere organische Säuren aktiv im proximalen Tubulus sezerniert. Die diuretische Wirkung bleibt bei metabolischer Azidose oder metabolischer Alkalose erhalten.

Als Mechanismen der antihypertensiven Wirkung von Hydrochlorothiazid werden ein veränderter Natriumhaushalt, eine Reduktion des extrazellulären Wasser- und Plasmavolumens, eine Änderung des renalen Gefäßwiderstandes sowie eine reduzierte Ansprechbarkeit auf Noradrenalin und Angiotensin II diskutiert.

In Acelisino comp. forte-Tabletten ist die blutdrucksenkende Wirkung beider Komponenten additiv. Auf Acelisino comp. forte-Tabletten spricht ein höherer Prozentsatz der Hypertonie-Patienten zufriedenstellend an als auf eine der Einzelkomponenten. Die blutdrucksenkende Wirkung tritt nach ca. 1 – 2 Stunden ein und hält mindestens 24 Stunden an.

## Lisinopril

In einer klinischen Studie mit 115 hypertensiven Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen 6 und 16 Jahren erhielten Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 50 kg 0,625 mg, 2,5 mg oder 20 mg Lisinopril einmal am Tag, und Patienten mit einem Körpergewicht von 50 kg oder mehr erhielten 1,25 mg, 5 mg oder 40 mg Lisinopril einmal am Tag. Nach zwei Wochen verringerte Lisinopril, einmal täglich verabreicht, den Blutdruck dosisabhängig, wobei sich bei Dosen von mehr als 1,25 mg eine durchgängige antihypertensive Wirksamkeit zeigte. Diese Wirkung wurde durch einen Auslassversuch bestätigt. Dabei stieg der diastolische Blutdruck bei Patienten, die Placebo erhielten, um ca. 9 mmHg stärker an, als bei Patienten, die weiterhin mittlere und hohe Dosen Lisinopril erhielten. Die dosisabhängige antihypertensive Wirkung von Lisinopril zeigte sich durchgängig bei den verschiedenen demographischen Subgruppen: Alter, Tanner-Stadien, Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit.

### **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Lisinopril wird nach oraler Verabreichung unabhängig von der Nahrungsaufnahme resorbiert. Die Bioverfügbarkeit beträgt ca. 30%. Es wird nicht metabolisiert und primär über die Niere ausgeschieden. Bei Probanden mit normaler Nierenfunktion beträgt die kumulative Halbwertszeit – nach mehrmaliger oraler Verabreichung von Lisinopril – etwa 12 Stunden. Die Bioverfügbarkeit von Hydrochlorothiazid beträgt 60 bis 80%. Hydrochlorothiazid wird nicht metabolisiert, sondern rasch über die Nieren ausgeschieden. Die terminale Halbwertszeit liegt in einem Bereich von 6 – 15 Stunden. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist eine Dosisreduktion zu beachten (siehe Abschnitt 4.2 und 4.3).

## Lisinopril

### *Kinder und Jugendliche:*

Das pharmakokinetische Profil von Lisinopril wurde bei 29 hypertensiven Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 16 Jahren mit einer GFR über 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> untersucht. Nach Dosierungen von 0,1 bis 0,2 mg/kg traten die Steady-State-Peak-Plasmakonzentrationen von Lisinopril innerhalb von 6 Stunden ein und der resorbierte Anteil, berechnet auf Basis der Wiederfindung im Urin, betrug ungefähr 28%. Diese Werte sind mit den zuvor bei Erwachsenen ermittelten Daten vergleichbar. Die AUC- und C<sub>max</sub>-Werte bei Kindern in dieser Studie stimmten mit den bei Erwachsenen beobachteten überein.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

#### Akute Toxizität:

Die orale LD<sub>50</sub> von Lisinopril lag über 10 g/kg KG bei Mäusen und Ratten; die orale LD<sub>50</sub> von Hydrochlorothiazid lag bei 2,8 g/kg KG bei Mäusen.

#### Chronische Toxizität:

Lisinopril: Es zeigte sich ein großer Abstand zwischen der therapeutischen Dosis beim Menschen und der toxischen Dosis bei Tieren. In Toxizitätsstudien waren bei Ratten und Hunden die hauptsächlichsten Toxizitätszeichen Veränderungen der Nierenfunktion.

Hydrochlorothiazid: Hydrochlorothiazid erwies sich in Toxizitätsstudien an Ratten als relativ gering toxisch. In Untersuchungen zur chronischen und subchronischen Toxizität zeigten sich außer Veränderungen im Elektrolytgleichgewicht keine auffälligen Befunde.

#### Kanzerogenität:

Weder für Lisinopril noch für Hydrochlorothiazid konnten kanzerogene Wirkungen nachgewiesen werden.

#### Mutagenität:

Mutagenitätstests für Lisinopril und Hydrochlorothiazid (Ames-Test) verliefen negativ.

**Reproduktionstoxizität:**

In tierexperimentellen Studien wurde die späte Fetalentwicklung durch ACE-Hemmer gestört und es kam zu Fetaltod und kongenitalen Fehlbildungen, insbesondere des Schädels. Auch Fetotoxizität, intrauterine Wachstumsverzögerung und Persistenz des Ductus Arteriosus wurde beobachtet. Diese Entwicklungsstörungen werden teils auf eine direkte Wirkung der ACE-Hemmer auf das fetale Renin-Angiotensin-System und teils auf eine Ischämie zurückgeführt, die durch maternale Hypotonie mit nachfolgender Verminderung der fetoplazentaren Durchblutung und des Sauerstoff- und Nährstoffangebotes für den Fetus entstehen kann.

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN****6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Mannitol (E 421), Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, vorverkleisterte Stärke, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat, Pigmentmischung Beige bestehend aus vorverkleisteter Stärke, rotes und gelbes Eisenoxid (E172).

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

4 Jahre

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

In der Originalverpackung aufbewahren. Nicht über 25°C lagern.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Blisterpackung (PVC/PVDC/Aluminium) mit 30 Stück.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

1-25260

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

19.02.2004/21.10.2005

**10. STAND DER INFORMATION**

November 2011

**REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig.